Глава 4

Фармакология в орбите биомедицины

Система биомедицинских наук определяет концептуальное и топологическое пространство для огромного числа научных направлений, с которыми теснейшим образом связаны многие разделы *фармакологии* (фундаментальные, молекулярные, прикладные, клинические), а также, естественно, для фармакодинамики, фармакокинетики, фармакогенетики и др.

Фармакология непосредственно связана с фундаментальной биологией и медициной, которые устанавливают общие и частные закономерности, присущие жизни во всех ее проявлениях и свойствах (обмен веществ, размножение, наследственность, изменчивость, приспособляемость, рост, подвижность и др.). Фармакология является не только системной наукой, но и наукообразующей базой для почти необъятного количества научных направлений, таких, как общая, педиатрическая, гериатрическая, ветеринарная, медицинская, космическая фармакология.

Отдельным блоком стоят направления системного характера: нейрофармакология, психофармакология, радиофармакология, токсикофармакология и др. Существуют направления, имеющие характер междисциплинарных, методологических и методических разделов: биохимическая, профилактическая, молекулярная, фармакология и т.д. В последнее десятилетие бурно развивается *нанофармакология*. Даже краткое перечисление научных направлений показывает фармакологию как *системообразующую науку*, которую следует рассматривать в контексте общей теории систем, с чего мы и начнем наше повествование о фармакомоделировании, как элементе иерархий и моделей биосистем.

Иерархии и модели биосистем

Людвиг фон Берталанфи в 40-х годах прошлого века оформил свои взгляды в виде *общей теории систем* как чисто формальной, имеющей дело с *организованными целыми* науки [18]. Он считал, что биологические феномены требуют новых типов мышления, отличных от домини-

рующих положений физики (даже суперсовременных) и выходящих за рамки традиционных методов естественных наук. Несмотря на яркое видение *будущей* формальной математической теории, Берталанфи базировал свою *общую теорию систем* на *устойчивых биологических основах*. Однако цель Л. Берталанфи – развить свою общую теорию систем в «математическую дисциплину, чисто формальную по сути, но применимую к различным эмпирическим наукам», – к сожалению, не была достигнута. Возникшие в дальнейшем представления о *сетевом паттерне* как *концепции самоорганизации* (Уильям Росс Эшби), «*избыточности*» или *теории информации* (Клод Шеннон), «порядка из шума» или новой математики сложных систем (Хайнд фон Форстер) были усовершенствованы в моделях живых организмов [7, 17, 18, 23].

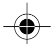
Индуктивная логика, зародившаяся и отраженная в трудах праотцов современной медицины – Гиппократа, Парацельса, Ибн-Сины, была сформулирована Л. Берталанфи в виде *общей теории систем* [6]. Было бы нечестно сказать, что эти приоритеты присущи лишь Великим медикам. Индуктивная логика и системный подход, начиная с Аристотеля, присущи многим физикам, химикам, биологам и, естественно, философам, сформулировавшим интегральные понятия наших взглядов на мир и законы Природы. Однако, поскольку мы говорим о биомедицине, то именно в этом ключе и будем рассматривать как общие, так и частные аспекты теорий живых, а значит динамических систем. Любые сложные системы состоят из конечных структур и структур их порождающих. Вне зависимости от уровня сложности конечных или порождающих биологических объектов, отвечающих свойствам *рефлексивности*, *симметричности* и *транзитивности,* они могут быть представлены в виде *структуры порядка биосистем* в концептуальном поле биомедицины.




В настоящее время мы отчетливо представляем, что лекарственное воздействие на живые организмы сводится к фармакологическому управлению в больших и малых системах. Развитие наших представлений о биологических системах можно отнести к зарождению учения об *организме-машине* Дени Дидро (1713-1784) и Жюльена Ламерти (1709-1756), которые полагали, что живое имеет чрезмерно большую сложность строения. Они считали, что после разложения и сведения биопроцессов к более простым можно будет объяснить их в рамках физико-химических законов.

NB! Биосистемы – это иерархии структурно и функционально организованных систем, включающих элементы нижележащих уровней подсистем, интегрирующих всю сложность форм развития материи, в том числе и предбиологических. Эти иерархии являются *мишенью* для *фармакологических агентов*.

Биологические системы представляют собой завершение определенного этапа эволюции материи. Естественно, что биосистемы вобрали в себя всю сложность предбиологических форм развития материи. Особенностью любых биосистем является *устойчивость динамических структур* [14], определяемая пространственно-кинетическими факторами [22, 25]. Исходя из этого, можно постулировать, что функция распределения и явления непрерывности для этой функции определяют динамичность биологических систем, начиная от субмолекулярного уровня и до организма в целом. Мы также должны осознавать, что общебиологические законы роста и развития *запрещают состояние покоя* [1]. Далее мы рассмотрим характеристики и различия биологического и «физиологического времени». Здесь подчеркнем лишь, что любые отображения развития биосистем могут быть описаны исключительно в четырехмерном пространстве, в котором четвертым вектором является время (τ).





Биологические системы бессмысленно рассматривать в качестве закрытых или изолированных, они по самой сути *являются системами открытого типа*. Рассмотрим некоторые свойства закрытых систем и с этой целью введем ряд понятий, характеризующих их. Пусть ε является эквивалентом *энергетической составляющей* (движение, тепло, увеличение температуры, информации и т.д.), то есть показателем процесса выделения энергии или информации и др. Символ ₣ будет означать *рассеивание энергии*, вещества, информации, то есть отображать явление *неопределенности* или *энтропии*. В таком случае в закрытой системе со стабилизированными или однородными значениями ε можно определить такую функцию состояния ₣ , что для всех обратимых процессов может быть математически обозначено как

$$d₣ = \frac{dQ}{\varepsilon} \quad , \tag{4.1}$$

а для необратимых процессов и состояний эта функция выразится как

$$d₣ > \frac{dQ}{\varepsilon} \quad . \tag{4.2}$$

В этом случае соотношение можно представить как разность между левой и правой частями неравенства (τ, 1):

$$d₣ - \frac{dQ}{\varepsilon} = \frac{dQ'}{\varepsilon} \quad , \tag{4.3}$$

где dQ' является некомпенсированным значением ε. Некомпенсированность dQ' отражает необратимость функциональных процессов

внутри биосистемы, а dQ характеризует энергетический обмен с окружающей средой. Поскольку само понятие энтропии биологической системы отображает её перенос из внутренней среды во внешнюю, предыдущие уравнения могут быть представлены как

$$d\text{Ұ} = d_e\text{Ұ} + d_i\text{Ұ}\ , \tag{4.4}$$

где индекс *e* относится к перенесенной энтропии, а *i* — к энтропии, возникшей в самой системе.

Биологическая система имеет много уровней иерархии. На каждом этапе иерархии можно выделить свои системы, обладающие определенной функцией. Каждый элемент иерархии — это, в свою очередь, подсистема нижележащего уровня со своей функцией. На уровне современных знаний можно условно выделить уровни иерархии с отдельными структурными элементами и определением их функциональной роли (табл. 4.1).




Понятийный и математический аппарат описания биосистем относится к разделу частной теории динамических систем, однако стремительное нарастание знаний в области биологии и медицины делает такой подход узко специализированным, поскольку методология и логика описания биологических процессов явно тяготеет к принципам общей теории динамических систем, а точнее – к *общей теории систем*.

Оценка базовых принципов жизнедеятельности должна, вне всякого сомнения, строиться на системных подходах. Взаимодействия биосистем со средой Э.С.Бауэр [1] определил в форме: «Все и только живые системы никогда не бывают в равновесии и исключают за счет своей свободной энергии постоянно работу против равновесия, требуемого законами физики и химии при соответствующих внешних условиях».

Говоря об адекватности построения биосистем, Н.Рашевски [24] делает вывод о том, что «конструкция должна быть адекватной заданной функции при заданных изменяющихся условиях среды». Использование подходов общей теории систем является наиважнейшей предпосылкой любых исследований, построений и заключений в биомедицине и, естественно, в фармакологии.

NB! Сложные биологические системы могут быть разложены на более простые иерархические уровни. При этом тот или иной уровень иерархии должен отвечать единому принципу: соответствию структурной организации и функциональному предназначению или деятельности.

Таблица 4.1

Место моделей в иерархии биологических систем человека и животных

Иерархии биомоделирования	Детерминанты биомоделирования	Задачи, цели и функции биомоделирования
Квантово-атомарные процессы	Протоны, электроны и другие элементарные частицы, ионы ±	Донорно-акцепторные отношения электронов, протонов и иных элементарных частиц; ионообразование: квантово-электродинамические модели
Молекулярные, включая аминокислоты, ДНК и РНК, белки	Пурины, пиримидины, азотистые основания А-Г, Т-Ц и А-Г, Ц-У, аминокислоты	Способность образовывать ДНК, РНК, пептидные связи, ферменты, катализаторы; энергоперенос; генофонд; репликация, кодирование и перекодирование в белках
Клеточные, включая органеллы, митохондрии, рибосомы и др.	Ферменты, макроэрги; РНК-белок, ДНК-белок; органеллы (митохондрии, хромосомы, рибосомы, лизосомы и др.)	Накопление и перераспределение энергии, синтез белка, хранение кода клетки и всех белков; деление, генерация потенциалов действия, продукция гормонов, транспорт кислорода и др.
Органы, системы органов и тканей организма	Клетки, межклеточные субстанции; совокупность и констелляции внутренних органов	Выполнение механической работы, газообмен, регуляция эндокринных функций и др.; стабилизация параметров внутренней среды и межорганных отношений; обеспечение жизнедеятельности организма
Мозг в системе ЦНС, органы чувств	Органы и системы элементарной сенсорики и перцепции; мотивации, потребности, установки	Анализ и синтез частных и обобщенных признаков в модели образов; отражение явлений окружающего мира; эмоционально-волевая сфера; «цензура» сознания
Человек, организм, системы анализа и адаптивного управления	ЦНС, внутренняя среда, взаимоотношения с с внешней средой, органы чувств и исполнения, интеллект, подсознание, сверхсознание	Адаптация к природным экологическим системам; управление взаимодействием с внешней и внутренней средой; мышление, рассудок, разум
Человеческая популяция	Разум, мышление, сознание, нравственное и коллективное сознание	Обитание в естественных и созданных экосистемах; проживание и управление и социальной сфере




Можно выделить следующие уровни иерархической организации биосистем:

✓субклеточные иерархии, например, органеллы клеток;
✓одноклеточные организмы или отдельные клетки;
✓иерархии клеточных пулов;
✓многоклеточные иерархии на уровне органов;
✓иерархии мультиорганных систем;
✓целостный организм человека или животных;
✓популяционные иерархии;
✓иерархии на уровне биогеоценоза;
✓иерархии в системе биосферы и ноосферы.

Дадим краткое пояснение указанных иерархий. Так, *субклеточные иерархии* включают в себя сложные межатомные и межмолекулярные отношения ДНК, РНК, хромосом, органелл клеток, обеспечивающие рекомбинаторные и мутационные механизмы эволюционных процессов. На этом уровне моделируются донорно-акцепторные отношения электронов, протонов, иных атомных частиц, а также процессы ионообразования, химических механизмов кислотно-щелочного равновесия. На этом уровне рассматриваются ферментативные и каталитические процессы, энергоперенос, синтез и катализ белков, пептидов и аминокислот.



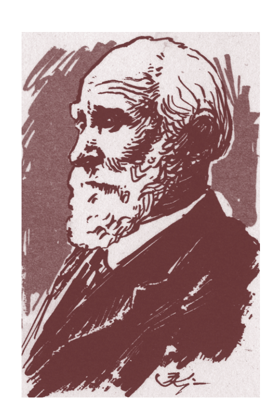

Иерархии одноклеточных организмов или *отдельных клеток* обеспечивают митозы, генерацию потенциалов, продукцию гормонов, транспорт кислорода и многочисленные иные аспекты жизнедеятельности, осуществляемые в митохондриях, хромосомах, рибосомах, лизосомах и других органеллах клетки. Функции микроорганизмов заключаются в обмене энергий и материй с окружающей средой, росте, делении, реакции на внешние раздражители, появлении разных форм движения.

Иерархии клеточных пулов — это не только образование колоний микроорганизмов, но и организация отдельных клеток в структурно-функциональные образования типа ядер головного мозга с приобретением новых «коллективных» функций. Эти образования обеспечивают, по принципу обратной связи, например, продукцию и эффекты нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина и др.), или α- и β-клеток островков Лангерганса, не только выработки, но и регуляцию обмена глюкогена и инсулина в поджелудочной железе.

Внутриорганные, органные и *межорганные многоклеточные иерархии*, построенные на основе субсистем клеток и межклеточных субстанций, обеспечивают стабилизацию параметров внутренней среды и жизнедеятельность организма во всех ее проявлениях с внешней средой.

Иерархии мультиорганных систем строятся уже на субиерархиях клеток, их пулов, органов и анализаторных образований и обеспечивают управление взаимодействием со средой, как внутренней, так и внешней, а также анализ и синтез частных и обобщенных признаков в моделях образов, рефлексах и инстинктах.

На уровне *целостного организма* человека и животных осуществляется управление механизмами адаптации к природным, экологическим системам, эволюции вида в изменяющейся среде.



И.П.Павлов
(1849-1936)



И.П. Павлов на основании своих исследований пришел к глубокому убеждению об «уравновешивании биологической системы со средой» [15], отметив при этом особую роль фармакологии в управлении биосистемами и ее интегративную функцию в системе медицинских знаний. В 1894 г., характеризуя положение фармакологии в системе медицинских наук, он подчеркнул, что «на огромной территории медицинского знания фармакология представляется пограничной отраслью, где происходит особенно оживленный обмен услуг между естественнонаучной основой медицины – физиологией и специально медицинским знанием – терапией».

Особи одного биологического вида, объединенного периодом и местом проживания, составляют *популяционную иерархию*, а система популяций, объединенная материальными, энергетическими, организационными и информационными связями, составляет *иерархию биогеоценоза*.

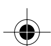
Если в качестве подсистем мы рассмотрим биогеоценозы, органами которых станут популяции, а структурами – биологические виды, то они составят гиперсистемную *иерархию биосферы*. Иными словами, биосфера – это совокупность всего живого на земле. Управление этими процессами в доступной человеку форме относится к понятию ноосферы, предложенному академиком В.И. Вернадским [4]. Частным случаем этого уровня иерархии являются разум, мышление и сознание человека, обеспечивающие обитание в природных (в том числе и экстремальных) и созданных экосистемах, а также проживание и управление в социальной сфере, требующее развития нравственного самосознания и коллективного сознания.

Как мы уже подчеркивали, иерархические структуры и уровни биосистем предопределяют предмет и методы фармакологии, а фармакомоделирование логично вытекает из моделирующих исследова-

ний биомедицины. Своими корнями фармакология уходит в фундаментальную биологию, за счет которой она не только питается, но и существенно влияет на ее развитие.

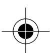
Несомненна связь фармакологии с *биологией развития*, изучающей механизмы и движущие силы индивидуального развития организмов. Это направление сформировалось к середине XX века на основе *эмбриологии*, *цитологии, генетики, физиологии и молекулярной биологии*. Одним из важнейших достижений для фармакологии XX века можно считать создание теории рецепторных взаимоотношений. Вещества с жесткой структурой обладают большой избирательностью по принципу комплементарности к определенному типу рецепторов [8]. Взаимодействия по типу «ключ-замок» и «перчатка-рука» обеспечивают определенный потенциал конформационной подстройки «замка» и «перчатки» для большинства лекарств.

Не касаясь всего исторического пространства развития фармакологии, в ряду выдающихся ученых следует упомянуть основоположника отечественной экспериментальной фармакологии Николая Павловича Кравкова.





Н.П.Кравков
(1865-1924)

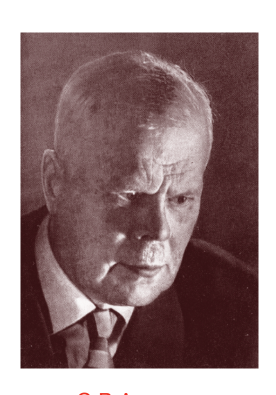


Н.П. Кравков считал идеалом фармакологического эксперимента – изучение действия лекарства на организм животных, у которых можно вызвать целый симптомокомплекс той или иной болезни, которая наблюдается у человека. Кроме того, он утвердил в фармакологии намеченное в ранних исследованиях И.П. Павлова и его сотрудников ведущее направление – экспериментальную терапию. В трудах Н.П. Кравкова получили развитие аналитические методики экспериментирования на различных изолированных органах.

Векторы фармакологии и лекарства для здоровых

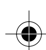
В разработке основ лиганд-рецепторных отношений лекарственных веществ участвовали десятки выдающихся ученых, но во многом расшифровка их интимных механизмов была предопределена Н.П. Кравковым, который в «Еженедельнике» (№ 39-40, 1899 г.) писал: «Нет возможности приводить множество фактов, доказывающих зависимость действия яда от его строения, этот вопрос горячо разрабатывается и обещает много интересного и важного как с теоретической, так и с практической стороны. И теперь во многих случаях возможно, зная строение вещества, наперед предсказывать и его действие на организм».

Сейчас мы знаем, что энергия внутренней подвижности молекулы-агониста достаточно велика. Явление торможения вращения вокруг –С–С-, –С–N- или –С–О-связей может поставлять поворотные изомеры, разделенные потенциальным барьером величиной порядка 2000-5000 кал/моль. Измененные конформации, или повторные конформеры, – это соединения с пространственной деформацией циклических элементов структуры и измененной топографией их «электронного облака» или энергетического поля. Во многих случаях ФАВ в виде «ключа» или «руки» упаковываются в кристаллах, создавая конформационный полиморфизм. Энергия разных конформеров может разниться на 20-50 кДж/моль.



С.В.Аничков
(1892-1981)

Развитие представлений о лиганд-рецепторных отношениях во многом связано с работами выдающихся отечественных фармакологов XX века. Рецепторная теория действия лекарств и расшифровка их интимных механизмов представлена в работах академиков С.В. Аничкова и В.В. Закусова.




Аничков Сергей Викторович, один из основоположников отечественной фармакологии, академик АМН СССР, Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской и Государственной премий, получил мировое признание за исследования в области хеморецепции сосудов, фармакологии центральных холиноблокаторов, регуляции трофических процессов, а также в сфере «подражательного» синтеза лекарственных средств.

С именем академика АМН СССР, лауреата Ленинской и Государственной премий Василия Васильевича Закусова связаны создание теории синаптической передачи, разработка нейрохимических основ современной нейропсихофармакологии и кардиососудистой фармакологии. С его именем связано важнейшее направление изучения зависимости фармакологического эффекта от химического строения и физико-химических свойств физиологически активных веществ.



В.В.Закусов
(1903-1986)

Огромный вклад в фармакологию внесли *бионеорганическая и биоорганическая химия,* которые сформировались в середине XX века на стыке биохимии, органической и неорганической химии и обогатили

биомедицину новыми биополимерами, витаминами, гормонами, пептидными и белковыми биорегуляторами, антибиотиками и другими высокоэффективными лекарственными средствами. Работами нобелевских лауреатов 2001 г. Вильяма С. Новлеса, Риохи Нойори и Барри Шарплесса в области каталитического асимметрического синтеза создан колоссальный прорыв по разработке, созданию и внедрению в медицину эутомеров-лекарств и новых биологически активных веществ (БАВ) [5, 7, 16].

Биомеханика и *бионика* столь же важны для фармакологии. Они изучают механические свойства живых тканей, органов и организма в целом, а также особенности строения и жизнедеятельности организмов для создания новых приборов, механизмов, вычислительной техники, конструирования систем искусственного интеллекта и *биотехнических систем,* в том числе для фармакологии и токсикологии [20, 26, 27].

На стыке современной физики, химии и корпускулярной механики возникли *нанотехнологии*, а в дальнейшем и бионанотехнологии, которые изменили наши взгляды в вопросах понимания биодоступности веществ и лекарств. Стало понятно, что наночастицы быстро захватываются фагоцитирующими клетками и кумулируются в легких, печени, селезенке, лимфоузлах и других органах с высоким содержанием макрофагальных элементов [3, 6, 19]. При этом инфицированные макрофаги более интенсивно захватывают наночастицы, чем интактные [29]. Это объясняет высокую эффективность наночастиц с химиотерапевтическими средствами при лечении внутриклеточных инфекций [8, 19, 28, 29], онкологических заболеваний, ВИЧ.



Возникло понимание того, что транспортными системами направленной доставки лекарств в очаг или к органам мишеням являются макромолекулярные водорастворимые полимеры (полиэтилгликоли, декстран, поли-L-лизины, полиалкилцианоакрилаты и др.), наночастицы, липосомы с включением ферромагнетиков или компонентов, чувствительных к ЭМИ, магнитным полям ультразвуку, сдвигам температуры, pH и другим факторам, вызывающим их деструкцию; транспортные системы биологического происхождения: органоспецифические аутоантитела, ассоциированные с лечебным препаратом; эритроциты, нейтрофилы, фибробласты, конъюгаты с белками (α-фетопротеины и другие протеины); комплексные соединения («пролекарства»), активируемые при воздействии сдвигов pH, активности ферментов и других факторов, обнаруживаемых в тканях при очаговой патологии [16, 19, 26, 28, 29].

Изучением входящих в состав организмов химических веществ, их структуры, распределения, превращения и функции занимается

биохимия. Парацельса можно безусловно считать предтечей экспериментальной и биохимической фармакологии, которая в XIX-XX вв. сформировалась в самостоятельную науку. Первый синтез Ф. Веллером в 1828 г. мочевины подорвал представления о «жизненной силе», якобы участвующей в синтезе различных веществ организмом. С середины XX века из биохимии выделились в самостоятельные направления *молекулярная биология, биоэнергетика, техническая и медицинская биохимия,* которые теперь, наряду с *биофизикой*, включают в комплекс наук *физико-химической биологии и биомедицины.* Именно этот комплекс революционизировал и дал новое целеуказание современной фармакологии [8, 16, 25].

NB! Достижения этих наук немыслимо охватить одним взглядом, но выделить одно из направлений мы считаем своим долгом, поскольку здесь просматриваются и границы сред и единение фундаментальной науки и клинической медицины, – это направление фармакомоделирования.




Известно, что существуют два основных направления применения эндогенных биорегуляторов и метаболитов в клинической практике, на основе которых конструируются и моделируются новые лекарства. Во-первых, это заместительная терапия или введение биосубстрата при его дефиците, во-вторых, регуляция в виде стимуляции или торможения метаболизма при нарушении обмена в условиях патологии, т.е в том и другом случае осуществляется *фармакологическое моделирование* и коррекция природнонарушенных процессов.

В мировой науке довольно интенсивно развивается *ортомолекулярная медицина*, базирующаяся на использовании лечебных свойств субстратов и эндогенных регуляторов метаболизма или «аутакоидов». К ортомолекулярным соединениям следует отнести и ряд специфических эндогенных регуляторов, таких, как оксид азота, эндотелийпродуцируемая вазодилататорная субстанция, модуляторы кальмодулина, кальцитонин-генсвязанный пептид, вазоактивный интестинальный полипептид и др., а также средства генной терапии [6]. Это, несомненно, будущее фармакологии [5]. Идея современной ортомолекулярной медицины наиболее полно и выразительно сформулирована в ряде работ дважды лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга. Кондукторные функции метаболитов энергетического обмена, обладающих высоким уровнем утилизации в определенных тканях, могут использоваться для избирательной доставки к органам-мишеням компонентов лекарств, а также для повышения их биобезопасности [16].

В последние годы благодаря энергии и усилиям многих ученых интенсивно развивается *молекулярная медицина* [6, 16], которая интегрирует в себе фундаментальность подходов с прикладными аспектами биобезопасности. В свою очередь проблема биобезопасности весьма многогранна. Не касаясь всех ее сторон, скажем лишь о безопасности лекарств и подчеркнем, что смертность от лекарств занимает по данным ВОЗ в общей структуре смертности четвертое место – после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и травм. В США неправильное употребление лекарств ежегодно приводит к смерти более 100 тыс. человек и к развитию у 2,2 млн. пациентов тяжелых заболеваний. В России этой статистики нет, но нетрудно представить, что столь же внушительные показатели «лекарственной болезни» и у нас. Расходы на борьбу с лекарственными осложнениями составляют от 5 до 17% затрат на здравоохранение в разных странах [13].

Еще одно направление – *биотехнология* – включает в себя совокупность генно-инженерных методов, живых организмов и биологических процессов. В связи с успехами молекулярной биологии и биомедицины все более уверенно выдвигается на первый план направление, связанное с биотехнологическим синтезом метаболитов и эндогенных биорегуляторов обменных процессов. Биотехнологическая революция в конце XX века открыла новую эру в развитии биомеди-цины и фармакологии [7, 8, 27]. Генотерапевтический и генопрофилактический аспекты фармакологии связаны с достижениями современной гибридомной технологии и генной инженерии. В генной терапии лидируют исследования в области клинической фармакологии, эндокринологии, кардиологии и онкологии [6]. Достигнуты успехи в познании механизмов запуска и торможения превращений нормальной клетки в раковую за счет влияния на активность теломеразы опухолевой клетки и других «мишеней» онкогенеза [29].

Оценивая основные подходы к использованию лекарственных средств, можно утверждать, что из нескольких тысяч лекарств только отдельные группы используются по этиотропному или патогенетическому признаку. Основная же часть лекарственных средств разумно используется с целью *коррекции* развивающихся патологических процессов или для предупреждения развития заболеваний у *здоровых людей.*

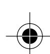
Предупреждение развития патологических процессов, например, использование радиопротекторов при лучевом поражении, протекция развития болезни движения, привентивное применение вакцин, антибиотиков и других химиотерапевтических средств в очагах инфекционных заболеваний, использование средств, предупреждающих развитие экологозависимых заболеваний (интоксикации, различные физи-

ческие, химические и биологические факторы и др.), составляют предмет *лекарственной протекции*.

Если рассматривать лекарства как средства регуляции нарушенных функций организма, то лекарственная протекция имеет теоретические и социальные установки на предупреждение нарушения здоровья.

Отсюда вытекает, что лекарственная протекция направлена на:

- ✓ регуляцию и поддержку функциональных систем и возможностей человека, которые обеспечивают защиту от факторов, способствующих развитию заболевания или патологического поражения;
- ✓ борьбу с возникновением новых форм патологии на начальных и последующих стадиях развивающегося заболевания;
- ✓ метаболические, иммунные, энергетические и психофизиологические резервы организма и в регламентируемых пределах времени и возможностей мобилизации защитных систем;
- ✓ восстановление биологических ресурсов для продолжения выполнения жизненно важных функций в экстремальных ситуациях;
- ✓ повышение адаптационных возможностей здорового организма для защиты от неблагоприятных экологических факторов в будущем;
- ✓ предупреждение наиболее грозных осложнений заболеваний (явление органной недостаточности, коллапсы, кома и др.), их перехода в инкурабельные формы и летальный исход.




NB! Лекарственную протекцию можно определить как область науки, изучающую пути и средства взаимодействия веществ с живыми системами через химические механизмы, активацию или ингибирование процессов, происходящих в еще здоровом организме, посредством влияния на его регуляторные механизмы.

С практической точки зрения это заключается в создании и разработке схем использования средств лекарственной протекции для предупреждения развития патологических процессов, их модуляции с тем, чтобы они не стали причиной развития несовместимых с жизнью состояний. Разработка средств и методов токсического воздействия на возбудителей заболеваний и протектирования нормального функционирования органов и систем здорового человека от агрессивных факторов также относится к ее задачам и целям. Таким образом, лекарственная протекция является частью общей системы защиты здоровья здорового человека [9, 10].

NB! Исследователи разрабатывают все новые лекарства или технологии для излечения больных. Вскорости вполне здоровые люди тоже начинают этим пользоваться, чтобы сделаться сильнее, быстрее или умнее. Продолжите мысленно эту тенденцию и получите «человека улучшенного» через прогресс фармакологии.

Многообещающие исследования, ведущиеся в биоинженерных и фармакологических лабораториях по всему миру, приведут к технологиям, которые войдут в наши тела и изменят их на протяжении ближайших десятилетий. Перед нами — «человек будущего», состоявшийся не без участия фармакомоделирования (рис. 4.1).

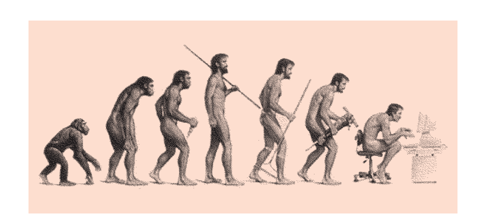
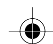


Рис. 4.1. Не очень серьезная иллюстрация «резиновой геометрии» А.Пуанкаре, представляющей возможности топологической трансформации и эквивалентности

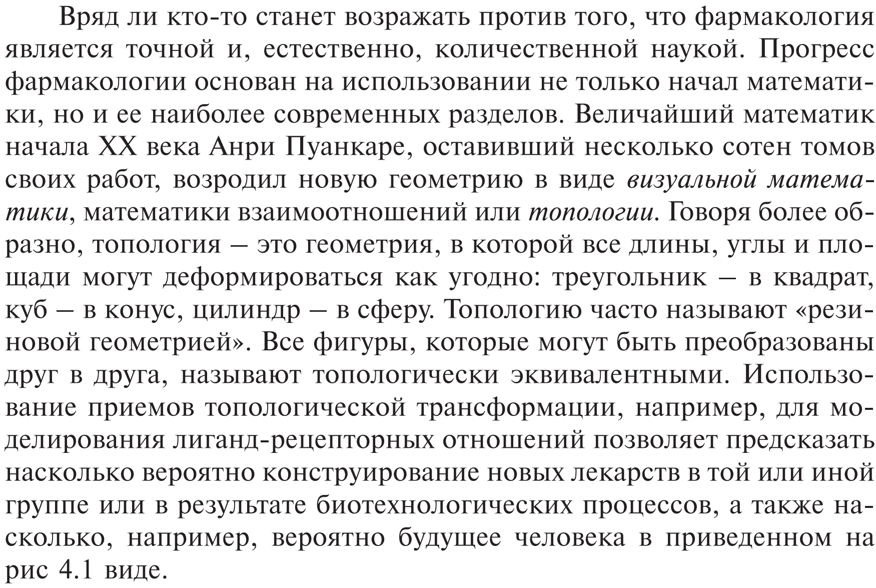
С развитием в последние десятилетия стереомолекулярной биологии объектом исследователей стал анализ возможностей повышения терапевтической эффективности известных лекарств за счет избирательного использования оптически активных эутомеров, а также их предпочтительных конформеров. Избавление больных от «изомерического балласта» рацемических веществ на основе модификации конформационной структуры — путь к исключению «лекарственной болезни», а в конечном итоге — к улучшению здоровья и сохранению жизни если и не при полном исключении современного понимания фармакотерапии, то со значительным ограничением лекарств при резком повышении их эффективности в предотвращении болезни и ее развития [8].




Аксиоматичность биомедицины и фармакологии

Любая наука, включая фармакологию и биомедицину в целом, изучает некие общности объектов и присущие им свойства и отклонения. Технологическими и инструментальными основами для этого являются математический аппарат, информатика и ЭВМ-математика. Существует конкретная аксиоматика, идущая от Евклида, в которой исходные аксиомы и понятия имеют единственную систему содержательности исследуемых объектов [2].

Методологические основы современной науки, начало которой положили Н. Бурбаки (псевдоним коллектива французских математиков), определяют не саму математику, а *объекты, которые она исследует* [3]. Это направление, получившее название *формализованной аксиоматики,* возникло на основе аксиоматики Евклида, но отличается точным знанием *правил вывода,* использованием *языка символов и формул,* заменой содержательных рассуждений преобразованиями *формул и счислений.*



Вряд ли кто-то станет возражать против того, что фармакология является точной и, естественно, количественной наукой. Прогресс фармакологии основан на использовании не только начал математики, но и ее наиболее современных разделов. Величайший математик начала XX века Анри Пуанкаре, оставивший несколько сотен томов своих работ, возродил новую геометрию в виде *визуальной математики*, математики взаимоотношений или *топологии*. Говоря более образно, топология – это геометрия, в которой все длины, углы и площади могут деформироваться как угодно: треугольник – в квадрат, куб – в конус, цилиндр – в сферу. Топологию часто называют «резиновой геометрией». Все фигуры, которые могут быть преобразованы друг в друга, называют топологически эквивалентными. Использование приемов топологической трансформации, например, для моделирования лиганд-рецепторных отношений позволяет предсказать насколько вероятно конструирование новых лекарств в той или иной группе или в результате биотехнологических процессов, а также насколько, например, вероятно будущее человека в приведенном на рис 4.1 виде.




А. Пуанкаре заложил основы математики сложных систем, к которым, в первую очередь, относятся биосистемы, и использовал топологическую концепцию анализа качественных особенностей, что так важно для биомедицины и, особенно, для фармакологии, действующих в пределах сложных и динамических живых систем.

Развивая концепцию А. Пуанкаре и формируя понятия абстрактных структур, Н. Бурбаки определили аксиоматичные формы математики как скопление абстрактных форм в виде *топологических, алгебраических структур* и *структур порядка*. При этом «некоторые аспекты экспериментальной действительности как будто в результате предопределения укладываются в некоторые из этих форм» [4]. Установление общности биологических объектов, морфо-физиологических свойств, физико-химических процессов и функциональных отношений определяют *аксиоматическое* и *топологическое* пространства биомедицины, на которых базируется фармакология.

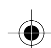
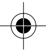
На этой основе определение топологической структуры *биомедицины* исходит из определения *множества*, как первичного понятия математики, которое не определяется через другие понятия, а только поясняется. Обозначим исследуемое пространство в виде множества *биомедицины* как B, а множества данных как A, C, D и т.д. Тогда их элементы примут значения соответственно b и a, c, d и т.д.

NB! Множество B (биомедицины) обладает топологической структурой, если каждому его фармакологическому элементу a, b, c, d тем

или иным способом отнесено семейство подмножеств $A \subset B$, $C \subset B$, $D \subset B$ (соответственно $b \in B$, $a \in A$, $c \in C$, $d \in D$, называемых окрестностями этого элемента.

Окрестности должны удовлетворять аксиомам топологических структур. В свою очередь, с помощью топологических структур точно определяются такие понятия, как «окрестность», «предел», «непрерывность», будь то рецепторные пространства или фармакологические агенты или молекулы ксенобиотиков [7, 20].

Высокоскоростные компьютеры позволяют вернуться к отвергнутому принципу метода проб и ошибок, который в математике всегда соотносился не с «аналитическим», а с «численным» решением задач по поводу новых лекарств. Новые программы и новые математические методы позволяют решать нелинейные уравнения с любой степенью точности [14, 20]. Огромное множество переменных, в том числе полученных разными методами в рамках различных биомедицинских дисциплин, могут быть подвергнуты топологическим трансформациям и аксиоматическому анализу и привести к ошеломляющим выводам по созданию инновационных лекарств [8].

Суть аксиоматического метода в биомедицине предопределяется в случае, если объекты исследования представлены так полно, что могут быть оформлены в виде теории и могут быть подвергнуты аксиоматическому, а через него и математическому анализу. Последовательность метода аксиоматического анализа в биомедицине, как и в иных экспликациях прикладной математики, следующая:

- ✓ формулируется абстрактная теория, которая является дуальной по своей сути, ибо содержит *элементы* одного или разных множеств, например, параметры крови, структуры рецепторов, конформации лекарств или объекты в виде лабораторных животных, а также *отношения между элементами*, например, «капилляры находятся между артериями и венами», «гемоглобин содержит железо» или ганглиоблокатор действует через н-холинорецептор;
- ✓ терминология на этапе формулирования используется в общем виде и не обязательно должна носить содержательный смысл, например, «антибиотики действуют на бактерии»;
- ✓ устанавливаются аксиомы в полном терминологическом соответствии с целевой задачей, например, «атропин взаимодействует исключительно с м-холинорецептором, блокируя его»;
- ✓ в общем, виде в качестве логического следствия аксиом строятся теоремы или формулируются логические выводы;
- ✓ при необходимости вводятся новые термины, как правило, с более обобщенным смыслом, даются необходимые определения;

- ✓ следующий этап является очень важным, поскольку теперь мы переходим к «привязке» содержательного смысла каждому термину абстрактной теории. Известно, как сложно установить единый язык общения между медиками, физиками и математиками. Например, физик скажет, что синусоидальная звуковая волна называется простым *тоном*, высота которого зависит от частоты. Чем выше частота, тем выше тон. Частоты, кратные ν_0 основного тона, называются обертонами. Если же простые синусоидальные волны образуют непрерывный ряд значений, то это *шумы*. *Для врача* шумы сердца – это важный информативный признак патологии, *для физика* – шумовой фон создает предел чувствительности аппаратуры и его следует любым способом устранить. Поэтому дуальность такого рода понятий должна быть исключена. Языковые «ловушки» подстерегают любого исследователя. Поэтому каждое слово или термин должны быть хорошо подобраны и точно определены, например, для лекарства *X* в конформации x расстояния в рецепторном поле соответствуют 3Å для $x^1 - x^2$, в Å для $x^1 - x^2$ и 12Å для $x^2 - x^3$. Они должны обозначать какую-то физическую реальность, которая может быть раскрыта и описана математически. В результате этой процедуры термины, до сего момента носившие абсолютно отрешенный, абстрактный смысл, приобретают осязаемое и наглядное содержание;




- ✓ в дальнейшем целесообразна экспериментальная или логическая проверка (экспертиза) того, насколько соблюдаются аксиомы абстрактной теории для этих понятий и терминов. Приведем еще один пример. Врач однозначно понимает термин *кома*, как тяжелую финальную стадию заболевания, травмы, интоксикации с потерей сознания и нарушениями жизненно важных функций организма. Для физика и математика *кома* – это геометрическая аберрация широких пучков света при прохождении через оптическую систему. Следствием комы *для врач*а является развитие *полиорганной патологии*, тогда как *для физика* коме соответствует каустика, имеющая только одну плоскость симметрии, проходящей через оптическую ось системы. Устранение комы *для врача* – это сложнейший и часто непредсказуемый по последствиям комплекс реанимационных мероприятий, *для физика* устранение сферической аберрации, комы и каустики сводится к математической процедуре соблюдения и выполнения условий Аббе: $y_1 n_1 \sin\psi_1 = y_2 n_2 \sin\psi_2$, где n_1 и n_2 – абсолютные показатели преломления сред, y_1 и y_2 – расстояния до оси системы, ψ_1 и ψ_2 – максимальные углы. Поэтому прикладные аспекты аксиоматики в информативном поле биомедицины и фармакологии являются наиважнейшими;

✓ завершающим этапом в последовательном использовании метода аксиоматического анализа является интерпретация абстрактной теории в терминах реальных разделов биомедицины и оформление биомодели, поскольку на этом уровне мы уже имеем описанную в содержательном смысле биосистему на том или ином уровне ее иерархии, что особенно важно в фармакологии.

Представлениями о формально-логических системах как абстрактных аксиоматических теориях и разрешением задач непротиворечивости, полноты и независимости системы аксиом мы обязаны Д. Гильберту (1862-1943) и А.Н.Колмогорову (1903-1987). Работы А.Н. Колмогорова [11] обосновали и разрешили вопросы сопоставления статистических данных с вероятностной теорией явлений. Согласно критерию А.Н-.Колмогорова, сходимость ряда является достаточным условием для того, чтобы усиленный закон больших чисел был применим к последовательности взаимно независимых случайных величин X_k. Говоря о работах академика А.Н. Колмогорова [11], обосновавшего теорию вероятностей как раздел теории меры на основе аксиом, получившую название «аксиоматика Колмогорова», можно согласиться с тем, что хижину теории вероятностей он перестроил в небоскреб [2], на одном из этажей которого должна полноправно поселиться фармакология, как важнейшая составляющая биомедицины.




Нужна ли «биоматематика» врачу и фармакологу?

Эпиграфом к этому разделу могли бы стать слова Пифагора «суть всего есть число», поскольку архиважным для биомедицины и фармакологии направлением является *биометрия*, основные задачи которой заключаются не только в планировании медико-биологических экспериментов и обработке результатов методами математической статистики. Основы биометрии заложены в конце XIX в. работами английских ученых Ф.Гальтона и К.Пирсона, благодаря которым связь математики с естествознанием приобретает все более сложные формы. У древних греков *mathema* означало познание, науку. Чарльз Дарвин писал: «У людей, усвоивших великие принципы математики, одним органом чувств больше, чем у простых смертных». Общеизвестно, что степень научности той или иной дисциплины измеряется тем, насколько в ней применяется математика. Математические основы биомедицины формировались на основе достижений фундаментальной математики от Фолеса (640-548 гг. до н.э.) и Пифагора (570-471 гг. до н.э.) до наших современников Д. Гильберта, Н. Бурбаки и А.Н. Колмогорова [2, 3].

Напомним, что первую революцию в математике произвела *позиционная* запись числа:

$$\alpha_n...\alpha_1,\ \alpha_0 = \alpha_n \times 10^n + ...\alpha_1 \times 10 = \alpha_0.$$

Эта строчка, состоящая из простых символов, вызвала переворот в математических процедурах. Действительно, что было бы с фундаментальной и прикладной математикой при записи чисел римским способом? [2].

NB! Многие медики (надеюсь, не фармакологи) если и не испытывают страх, то не могут преодолеть психологический барьер, столкнувшись с абстрактными или математическими описаниями биологических процессов.

Это свойство присуще не только гуманитариям. Величайший математик Георг Кантор (1845-1918), разработавший основы теории множеств и открывший, что отрезок и квадрат имеют одинаковое количество точек, писал: «Я это вижу, но не верю». Лишь через три года он смог преодолеть этот психологический барьер [2]. Мы почему-то не задумываемся над тем, что на градуснике нанесены положительные и отрицательные значения температур, а годы и столетия до рождества Христова мы считаем в обратном порядке. В то же время каждый из нас понимает, что отсчет температуры идет от абсолютного нуля в одну сторону, и время не течет вспять. Мы это приняли как должное и к этому привыкли. Так и в математике медикам и биологам что-то нужно принять как парадигмы, постулаты, аксиомы и не впадать в транс при виде формулы в медицинской статье или книге.




Математизация и информатизация биомедицины и фармакологии [7, 24, 26, 27] обеспечивает абстрактно-логическое, алгоритмическое мышление, формирует единый абстрактный язык, вносит в исследования и моделирование специфическую междисциплинарную компоненту, которая не может быть реализована в одной из них, а лишь во всей совокупности остальных наук [7, 18]. Этим устанавливается общность биологических объектов, морфофизиологических свойств, физико-химических процессов и функциональных отношений, которые определяют и создают аксиоматическое и топологическое пространство биомедицины и фармакологии, как ее части.

NB! Можно утверждать, что фармакология и иные биологические, медицинские, физико-химические науки и направления, которые четко очерчены в математических окрестностях, пределах, непрерывности и динамичности своих процессов и удовлетворяют соответствующим аксиомам, составляют интегральное биомедицинское пространство.

Думается, что концептуальное пространство и топологические структуры биомедицины, с ее предметом, объектом, методами иссле-

дования, целями и задачами являются достаточно комфортабельным местом для новых фармакологических изысканий и открытий, расшифровки физико-химических процессов, математических построений и дальнейшего проникновения в глубины биологических основ медицины и фармакологии.

В изначале любой науки и теории находится логика, уходящая вглубь тысячелетий. Но лишь Аристотель отбросил лукавые схемы рассуждений и создал *систему силлогизмов*, то есть правил выводов. Через два тысячелетия Г. Лейбниц ввел в логику *математическую символику*, а в XIX веке Дж. Буль реализовал ее в том виде, в котором она существует во всех алгоритмах и программах современных компьютеров [2].

В своем изложении мы часто используем аппарат математической логики, поскольку ее *объектами* являются дискретные конечные системы, к которым относятся и биологические, а ее *задачей* — структурно-функциональное и функционально-структурное моделирование таких систем на основе формальной аксиоматики. Язык математической логики хорошо приспособлен к точному описанию биологических явлений, исключает двусмысленность при построении биологических моделей. Важно, что термины *«логика высказываний»* и *«алгебра высказываний»* являются синонимами. Исчисление высказываний использует символы, обозначающие некоторые логические операции, их смысловые значения и интерпретации, которые мы должны привести здесь, поскольку будем использовать их в дальнейшем:




$\wedge$ — конъюнкция или логическое произведение, когда $p \wedge q$ или *p и q*;

$\vee$ — дизъюнкция или логическая сумма, когда $p \vee q$ или p или q;

$\forall$ — квантор всеобщности для каждого x со свойствами $p_{(x)}$, $\forall_x$, $p_{(x)}$;

$\exists$ — квантор существования $\exists_x \in x$, когда существует элемент x множества X;

$\neg$ — отрицание, обозначаемое как $\neg p$;

$\Rightarrow$ — импликация или логическое следствие, когда $p \Rightarrow q$, если p то q;

$\Leftrightarrow$ — эквивалентность, когда $p \Leftrightarrow q$, p тогда и только тогда, когда q;

A, B, C, X — множества (обозначаются большими буквами);

a, b, c, x — элементы множеств (обозначаются малыми буквами);

$x \in X$ — объект x является элементом множества X или не является ($x \notin X$);

$A \subset B$ — множество *A* содержится в множестве *B*, значит *A* является подмножеством *B*.

Следует обратить внимание на возможные значения, которые в процессе логических построений принимает объект моделирования. Если мы имеем дело с объектами, принимающими одно из двух возможных значений (+ или –, *да* или *нет*, *истина* или *ложь*), — это *двузначная логика*. Если объекты принимают значения из множества, включающего более двух элементов, они описываются в системе *многозначной логики* или сводятся к двузначным объектам.

Математическая логика и формальная аксиоматика включающая в себя три основные типа абстрактных структур (*алгебраические структуры, структуры порядка* и *топологические структуры*) составляют математический фундамент биомедицины, био- и фармакомоделирования.




Если исходить из образного определения математики как «скопления абстрактных, бессодержательных, математических структур» [3] и из реалий состояния биологии и медицины в виде «фактов – воздуха ученого» [15], то развитие новых взглядов на аксиоматический метод в биомедицине может в корне изменить наши представления об отношении исследуемых структур и функций к реалиям действительного мира живой природы. Мир живого слишком сложен, чтобы «уложить» его в одну или несколько математических концепций [18]. Для *фармакомоделирования* требуется некий сплав математических знаний с целью выработки парадигмы «*биоматематики*», основанной на вскрытии сущностей биологических процессов и их выражении не столько в символах, сколько в динамических математических формах.

NB! Биоматематика (*в идеале*) – это новые математические формы концептуальных структур для объединения биомедицинских научных дисциплин, описывающие единые принципы их переноса из одной области науки в другую, критериально точные и исключающие необходимость многократного открытия одного и того же принципа в различных, изолированных сферах биомедицины в целом, а в частности, в фармакологии и токсикологии.

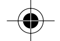
Рассмотрим термин «биоматематика» и поясним смысл, вкладываемый в это понятие. Во-первых, это то, что *разрушается*, когда организм деградирует или расчленяется, и составляет его *системные свойства* или *паттерн*. Во-вторых, свойством живого является *сетевой паттерн*, а поскольку *сеть нелинейна* по всем направлениям, то и взаимоотношения в ней нелинейны. В-третьих, любые модели в рамках *единой теории живых систем* должны, наряду с паттерном, включать принципы создания *новых структур* и *режимов когнитивного поведе-*

ния в процессе обучения и эволюции. Поэтому «биоматематика» это не только и не столько использование пусть самых новых математических подходов в биомедицине, а куда более значительное *познавательное пространство* для таких количественных наук, как фармакология и токсикология.

С точки зрения классической математики построение любых биологических и фармакологических моделей – это процесс сведения тех или иных явлений или функций к строгим формально-логическим, интегральным, дифференциальным или вероятностно-статистическим счислениям. С точки зрения биолога или медика – это процесс построения принципиально новых конструкций у различных животных, человека или в альтернативных процессах.

При выборе модели немаловажно найти наиболее простое подобие. Нильс Бор часто повторял, что если человек не понимает проблемы, он пишет много формул. Тем не менее, любое упрощение чревато примитивизацией и потерей наиболее существенных деталей. Как и в других областях человеческих знаний, в биофармакомоделировании следует двигаться от сложного к простому, а не – наоборот!

Те, кому не по душе обозначение и представление сложных систем и процессов в простых аналогиях и подобиях, не смогут на основании таких моделей затем конструировать более сложные системы, в том числе и биомодели. Моделирование в медицине, биологии, и фармакологии, несомненно, требует разработки нового математического аппарата «биоматематики», сопоставимого со сложностью самой жизни биологических существ и их адаптации к окружающей среде. Поскольку сама среда требует реагирования в нелинейных и нестандартных условиях, человек и животные «запрограммированы» самой природой и Господом Богом к существованию в многомерных, со многими степенями свободы, стохастических системах. Это, естественно, предъявляет условия моделирования, подразумевающие поиск более сложных подходов и принципов изучения *динамики*, кинетики, *управления* и *устойчивости живых систем* в их иерархическом разнообразии.



Дуальность хаоса и тщетность жизни

Любые живые организмы имеют характерную особенность *приспособления* и *адаптации* к окружающей среде. Приспособление обеспечивает выработку строго определенных типов контакта со средой. Все ненужные контакты планомерно исключаются. Эволюция биосистем обеспечивает своеобразный *изоляционизм*, то есть обеспечение регулируемыми потоками энергии, информации, питания, связи, направ-

ленными на сохранение и поддержание внутреннего баланса энергии и энтропии организма [17, 18, 22]. Дуальность адаптации и изоляционизма пока плохо поддается моделированию. После многочисленных неудачных попыток автор пытался найти причину этого. Спрашивал об этом же у коллег. У них тоже не заладилось.

Не удивительно, что многочисленные попытки обобщенного описания *принципов управлен*ия или регулирования в живых системах в целом, а тем более при возмущающих воздействиях фармакологических агентов до настоящего времени не увенчались успехом. Мы теперь признаем изначальную ошибочность подходов в том, что они сводились к абстрактно-логическому описанию этих процессов или заканчивались попытками использования частных теорий систем, основ теории автоматического регулирования *линейных систем*. Системы регулирования представляют собой в большинстве случаев весьма сложные математические, технические или биологические конструкции, состоящие из, казалось бы, простых, но *дуальных элементов*: объекта регулирования и регулятора. Назначение биорегулятора сводится к тому, чтобы непрерывно поддерживать в объекте регулирования некоторое установившееся состояние или же состояние, изменяющееся по заданному закону. Блок-схема такого биорегулятора показана на рис. 4.2.



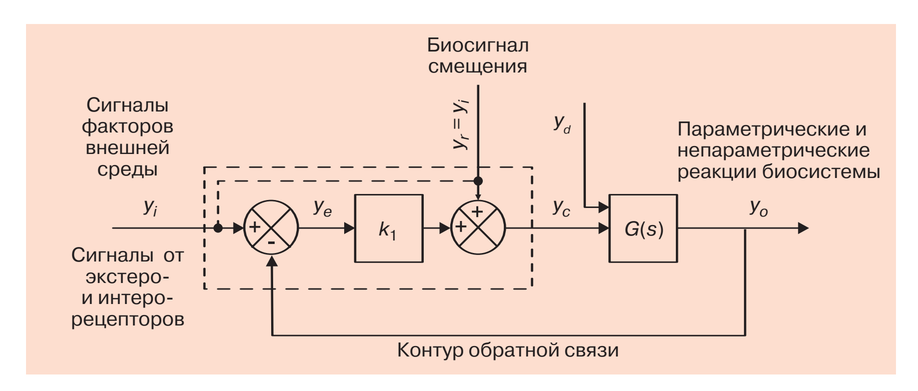



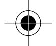
Рис. 4.2. Блок-схема осуществления регуляторных процессов в организме с контуром обратной связи и блоком постоянного смещения для нелинейных процессов

У блока регулятора имеются два биопотенциометра – один для установки регулирования, а другой – для выдачи биосигнала нелинейного смещения. Возможен и другой вариант, в котором за счет введения подходящей связи (показанной пунктиром) настройку обеих величин можно регулировать одним единственным биопотенциомет-

ром. При прохождении через физическую систему сигнал претерпевает изменения двух типов: меняются и его размеры, и его поведение во времени. Это происходит как в разомкнутых, так и в замкнутых системах независимо от того, состоят ли они из механических, электрических или других физических элементов. Динамика таких систем описывается с помощью дифференциальных уравнений, при этом широко используется символика передаточных функций.

NB! Процесс регулирования в биосистемах заключается в том, что биорегулятор препятствует всяким отклонениям от этого состояния, возникающим в объекте регулирования в результате каких-либо нарушений его работы, в норме и при патологии. Фармакологические агенты являются факторами, обеспечивающими сигналы смещения регулятора (y_n), препятствующими или корректирующими патологические «возмущения» (y_d), (рис. 4.2).

Как мы уже писали, с середины XX века предпринимаются попытки преодоления этой дуальности с помощью классических математических методов регулирования в *нелинейных динамических системах* на основе учения А.М. Ляпунова [14]. Это могло бы существенно обогатить и наше понимание механизмов функционирования живой материи в различных иерархиях биосистем. Стоит отметить, что и в человеческом мышлении постоянно и одномоментно присутствуют все те же странные сочетания противоречивых явлений *дуальности* и *нелинейности* – люди часто любят и ненавидят один и тот же объект. Пример для разрядки: многие не переносят эвтаназию кур, но с обожанием употребляют цыплят-табака. Вот вам дуальность и нелинейность в одном пакете!



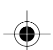
Анри Пуанкаре, которого сами математики назвали последним великим эрудитом и энциклопедистом, разработал *теорию динамических систем*, математическую теорию, позволившую внести порядок в хаос. А хаос – это, как известно, энтропия. Понятие *энтропии* (от греч. буквально – поворот, превращение) введено в 1865 г. Р. Клаузиусом для обозначения функции состояния термодинамической системы. Неравновесные процессы в изолированной системе сопровождаются ростом энтропии и приближают систему к состоянию равновесия. В классической физике, в соответствии с *принципом Больцмана*, энтропию рассматривают как меру пребывания системы в данном состоянии.

Об Анри Пуанкаре не случайно говорили, что он видел даже отпечатки «ступней хаоса». Он показал, что даже простые детерминированные уравнения движения порождают невообразимую сложность, не поддающуюся попыткам предсказания. Наглядное представление идеи А.Пуанкаре получили после введения понятий аттрактора [21].

Аттрактор (от англ. *attract* – притягивать) – это графическое решение нелинейных уравнений, представляющее собой кривые, закручивающиеся к центру, то есть траектории, притягиваемые фиксированной точкой в центре системы координат. Было обнаружено, что число различных аттракторов весьма ограничено, их формы были классифицированы топологически, а общие динамические свойства системы определялись из формы ее аттрактора. Мы еще раз подчеркнем, что абсолютное большинство биологических процессов является *исключительно нелинейными*. Поэтому использование понятий аттракторов для описания биосистем, их изменений под влиянием фармакологических средств позволяет оптимизировать наши знания о механизмах их действия, динамических и кинетических процессах, представив их в 2-, 3- ... *n*-мерных пространствах.

При решении нелинейных уравнений в двухмерном фазовом пространстве был получен «странный», то есть соответствующий хаотическим системам, аттрактор Уэда – траектория, которая образует почти повторяющие друг друга паттерны. Это типичная особенность хаотических систем (рис. 4.3).





Однако удивительное свойство аттракторов заключается в том, что они, как правило, ограничены малым числом измерений – даже в многомерном фазовом пространстве [21]. Например, система может содержать 50 переменных, но ее движение при этом описывается трехмерным аттрактором – свернутой поверхностью в 50-мерном пространстве. Это характеризует высокую степень порядка. Например, с помощью аттарактора легко представить интеракцию не двух или трех лекарств, а десятков препаратов. При этом можно получить необходимую информацию о внутренних механизмах их взаимодействий.



Рис. 4.3. Аттрактор Уэда представляет собой удобную модель для понимания и графического представления биологических процессов и фармакологических параметров в двухмерном пространстве

Таким образом, хаотичное поведение – в современном научном понимании – разительно отличается от беспорядочного, неустойчивого движения, которое не свойствено биологическим системам. С помощью аттракторов можно определить различие между обычной беспорядочностью (или шумом) и хаосом. Хао-

тичное поведение детерминировано и позволяет преобразовывать данные в отчетливые визуальные формы. В частности, Эдвардом Лоренцем в 60-х годах была построена простая модель погодных условий из трех связанных нелинейных уравнений (см. рис. 4.4). Вычерчивая аттрактор Лоренца, точка в фазовом пространстве движется случайным образом и описывает несколько колебаний нарастающей амплитуды вокруг одного центра, затем следующие колебания вокруг второго центра, а потом она внезапно возвращается и осциллирует вокруг первого центра и т.д. Невозможно предсказать, какую точку в фазовом пространстве пересечет траектория аттрактора Лоренца в определенный момент времени, но это не означает, что теория хаоса не дает оснований для предсказаний поведения системы. Возможны чрезвычайно точные прогнозы относительно качественных особенностей поведения биологической системы, а не точных значений ее переменных в определенный момент времени. Новая математика, таким образом, представляет собой сдвиг от количества к качеству, что характерно для системного мышления в биомедицинском моделировании.

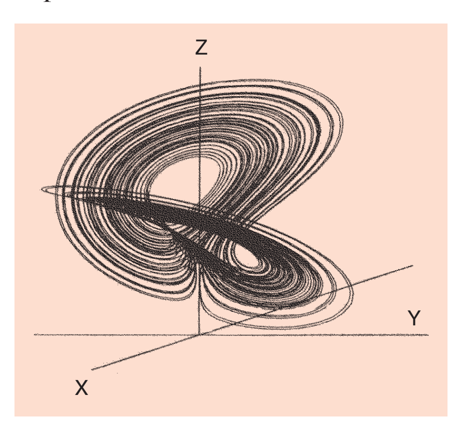


Рис. 4.4. Аттрактор Лоренца. На этом принципе можно наглядно и информативно представить биологические модели (в особенности при действии нескольких лекарственных средств или ксенобиотиков), отражающие динамические и кинетические процессы у человека и животных




Фрактальная геометрия, созданная Бенуа Мандельборо [21] для нерегулярных естественных феноменов, дала язык, на котором можно говорить о самоподобии, например, нефронов или нейронов и их констелляций как не только части, но и, подчеркиваю, целых почки или мозга, процессы в которых могут быть также описаны в виде хаотических аттракторов.

Чтобы установить в каком из состояний, биосистема находится и в какое она перейдет в следующие моменты времени, необходимо наблюдать за системой длительное время. При неопределенности или энтропии дискретных величин p обозначим общее число состояний величиной n. Пусть, находясь в одном из структурных состояний, система принимает любое из n функциональных состояний. По частоте появления функциональных состояний можно приближенно судить о ве-

роятностях пребывания биосистемы в этих состояниях. Обозначим их через p_i. Для общей оценки системы по вероятностям К.Э. Шеннон [17] ввел эвристическое понятие неопределенности, или информационной энтропии.

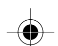
Пусть измерены относительные частоты (при большом числе наблюдений стремящиеся к вероятностям) для определения функциональных состояний системы.

При этом выполняется соотношение

$$\sum_{i=1}^{n} p_i = 1 . \qquad (4.5)$$

Под неопределенностью или энтропией $Ұ$ дискретных величин p_i понимают следующее соотношение:

$$Ұ = -\sum_{i=1}^{n} p_i \log p_i . \qquad (4.6)$$




Если, например, система все чаще находится в 1-м состоянии, то вероятность p стремится к единице. В предельном случае, когда $p_i = 1$, энтропия равна нулю и система становится *детерминированной*. Если система безразлична к своим состояниям, то вероятности равны друг другу, а неопределенность, вычисленная по формулам типа (4.6), приобретает максимальное значение. Таким образом, неопределенность системы лежит в пределах

$$0 \le Ұ \le Ұ_m . \qquad (4.7)$$

Неопределенность системы характеризует ее *хаотичность*. Система может считаться полностью дезорганизованной, если в любой момент она с равной вероятностью может перейти в любое состояние. В этом случае система обладает максимальной неопределенностью, которая совпадает с мерой сложности системы. Если система предпочитает одни состояния другим, то закон равных вероятностей нарушается, а неопределенность системы уменьшается, т. е. $Ұ < Ұ_m$. В этом случае система может принимать то же число состояний. Уменьшение неопределенности можно связать с увеличением организации системы.

Таким образом, организация системы есть реализованная в системе неопределенность:

$$О = Ұ_m - Ұ , \qquad (4.8)$$

где О — абсолютная организация системы; $Ұ_m$ — максимальная неопределенность системы; $Ұ$ — текущая неопределенность системы.

Если процесс уменьшения текущей неопределенности достигает предела, то у этого процесса будет нулевое значение текущей неопределенности. В системе будет реализована вся возможная неопределенность, и система станет детерминированной, то есть перейдет в свою противоположность.

$$О = Ұ_m \ . \qquad (4.9)$$

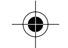
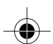
Детерминированные системы можно сравнивать по величине реализованной в них максимальной неопределенности или логарифму числа возможных состояний.

На основании введенного К. Шенноном понятия избыточности можно оценивать организацию системы следующей мерой:

$$R = 1 - \frac{Ұ}{Ұ_m} \ . \qquad (4.10)$$

Мера R характеризует величину относительной организации системы и лежит в пределах

$$0 \le R \le 1. \qquad (4.11)$$

Для детерминированной системы относительная организация равна единице, а для полностью дезорганизованной — нулю.

У. Эшби, говоря о взаимодействии системы со средой, подчеркивал, что «только разнообразие может уничтожить разнообразие». Иными словами, *для того чтобы биосистема успешно функционировала в среде, сложность и организация ее должны быть адекватны сложности и организации среды.* Условно этот принцип можно выразить следующим образом:

$$\left. \begin{array}{l} Ұ_m^s \approx Ұ_m^e \\ R_s \approx R_e \end{array} \right\} , \qquad (4.12)$$

где индекс e означает принадлежность к среде, а s — к системе

$$\left. \begin{array}{l} Ұ_m^s(\tau) \approx Ұ_m^e(\tau) \\ R_s(\tau) \approx R_e(\tau) \end{array} \right\} . \qquad (4.13)$$

Из соотношений (4.12) и (4.13) следует, что разница между показателями сложности и организации биосистемы и среды служит для биосистемы входным сигналом, заставляющим ее уменьшать исходное расхождение (рассогласование) между этими параметрами. Запишем разность, соответствующую ошибке рассогласования между сис-

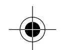
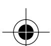
темой и средой по этим показателям, используя для общности некоторые коэффициенты пропорциональности:

$$\check{S}_{\text{¥}}(\tau)=\text{¥}_m^e(\tau-k_H\text{¥}_m^s(\tau)), \tag{4.14}$$

$$\left.\begin{aligned}\check{S}_r(\tau) &= R_e(\tau)-k_rR_s(\tau)\\ \check{S}_0(\tau) &= O_e(\tau)-k_0O_s(\tau)\end{aligned}\right\}. \tag{4.15}$$

Будем считать, что в замкнутом комплексе биосистема–среда ошибки рассогласования являются управляющими сигналами, заставляющими нервную или иную систему так перестраивать поведение организма, чтобы уменьшить расхождения между биосистемой и средой по показателям сложность и организации. В этом случае условия, вытекающие из принципа адекватности, принимают вид:

$$\left|\frac{d\check{S}_{\text{¥}}}{dt}\right|\le 0. \tag{4.16}$$

Если в некоторый момент времени между биосистемой и средой установилось соответствие, и только после этого начинают изменяться сложность и организация среды, то для выполнения принципа адекватности достаточно пропорциональности следующих величин:

$$\frac{d\check{S}_{\text{¥}}}{dt}\le 0 \qquad \frac{d\check{S}_0}{dt}\le 0. \tag{4.17}$$

В случае статической адекватности комплекс биосистема–среда аналогичен системе стабилизации с обратной связью, а в случае динамической адекватности – следующей системе:

$$\left.\begin{aligned} k_{\text{¥}}\left|\frac{d\text{¥}_m^s}{dt}\right| &= \left|\frac{d\text{¥}_m^e}{dt}\right|\\ k_r\left|\frac{dR_s}{dt}\right| &= \left|\frac{dR_e}{dt}\right|\\ k_0\left|\frac{dO_s}{dt}\right| &= \left|\frac{dO_e}{dt}\right|\end{aligned}\right\}. \tag{4.18}$$

С точки зрения традиционной физики, термодинамики и соответствующего им математического аппарата, как это не покажется странным, невозможно провести четкую границу между различными биологическими формами жизни и неживой природой [1, 18. 22, 23]. По-

сколько, как мы уже подчеркивали, абсолютно изолированных систем в природе нет, многие авторы пытаются провести эту грань через понятия *антиизоморфности* и энтропии.

Некоторые полагают, что живые организмы существуют в системе поглощения отрицательной энтропии или *негэнтропии*. Этому понятию соответствует приток свободной энергии, необходимой для компенсации её расходования в процессе жизнедеятельности. В то же время любая форма жизни поддерживается *неравновесными состояниями*.

NB! Чем ближе организм к человека или животного к состоянию равновесия, тем скорее наступает его гибель.

Существуют представления о том, что в процессе роста развития и строения организмов наблюдаются процессы снижения «продукции» энтропии [17, 23]. Эти исследования основывались на оценке производства энтропии, измеряемой по скорости дыхания и теплопродукции. На рис. 4.5 показано, что в оогенезе формируются механизмы производства энтропии и от рождения через развитие и динамические процессы жизни они постепенно угасают.



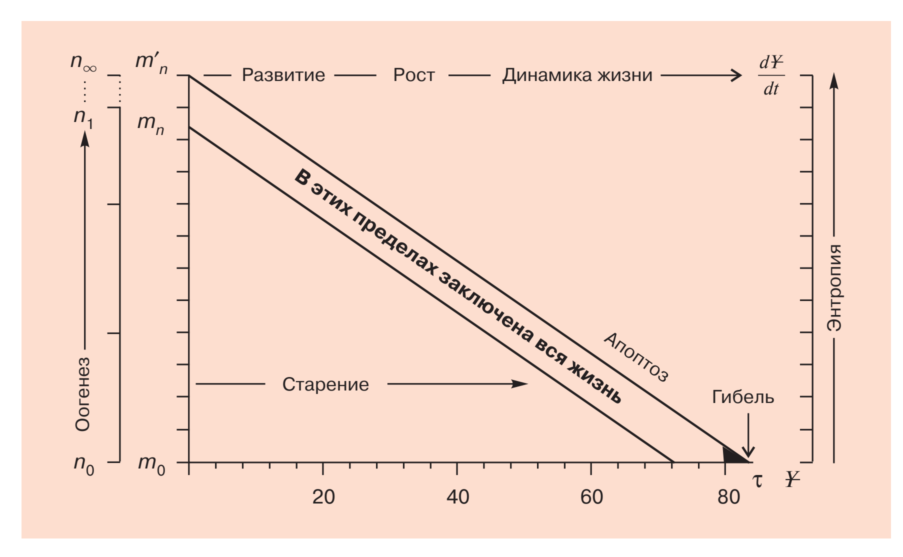




Рис. 4.5. Необратимость жизни связана со снижением продукции энтропии, которое может быть отчасти блокировано с помощью инновационных лекарств (наша гипотеза на основе [17, 18, 22, 23])

Частичное обновление живых систем возможно до определенной степени за счет ауторепаративных процессов, а полное их обновление осуществляется исключительно за счет репродуктивной функции. Уже

в самом рождении организма заложены процессы накопления генетических ошибок и метаболических нарушений, а явления энтропии и негэнтропии четко характеризуют эти процессы и объясняют суть *необратимости жизни*.

Обобщая представленные данные, можно отчетливо представить себе дуальность самого понимания энтропии. Что же происходит с энтропией при патологии? Она возрастает или понижается? И как трактовать лечебное действие лекарственных препаратов? Поскольку лекарства являются регулятором нарушенных функций, то, согласно А. Пуанкаре и Р. Клаузису, они влияют на неравновесные процессы, приводя их к состоянию равновесия. В то же время развитие и старение организма сопровождается снижением «продукции» энтропии, а в этом случае, согласно теории К.Э. Шеннона, биосистема становится все более детерминированной [17].




Если учесть, что именно стохастичность, а не детерминированность системы определяет ее адаптивность и приспособляемость, то можно понять огромные различия в реакциях на факторы среды, в том числе и патологические, молодого человека, с одной стороны, а ребенка и пожилого человека – с другой. Не случайно в народе говорят: «старый, что малый». В это выражение можно вкладывать разный смысл, но различия в реагировании на лекарства, их дозы и фармакокинетику доказаны многократно и безоговорочно [5, 8, 25]. Даже не привлекая сложные методы аналитической биохимии или квантово-энергетических преобразований, можно априорно принять, что дуальность энтропии и негэнтропии является одной из важных мишеней для инновационных лекарств.

От энтропии к диссипации в поиске лекарств

Важнейшим свойством сложных систем, к которым, вне всякого сомнения, относятся биосистемы, является их *структурная* и *функциональная неоднородность* и многообразие. Они, в свою очередь, связаны *многомерностью*, проявляющейся в большом количестве разнородных параметров, в многообразии связей между однородными и разнородными параметрами, характеризующими работу данной биосистемы, и это, естественно, рождает энтропию. Следующей особенностью биосистем является *динамичность* их взаимодействия со средой. Можно условно выделить *оперативную динамичность*, которая проявляется в сложноорганизованных реакциях на изменения и воздействия окружающей среды, например, поведение. Существуют также онтогенетическая и филогенетическая динамичность. В этих случаях мы сталкиваемся с динами-

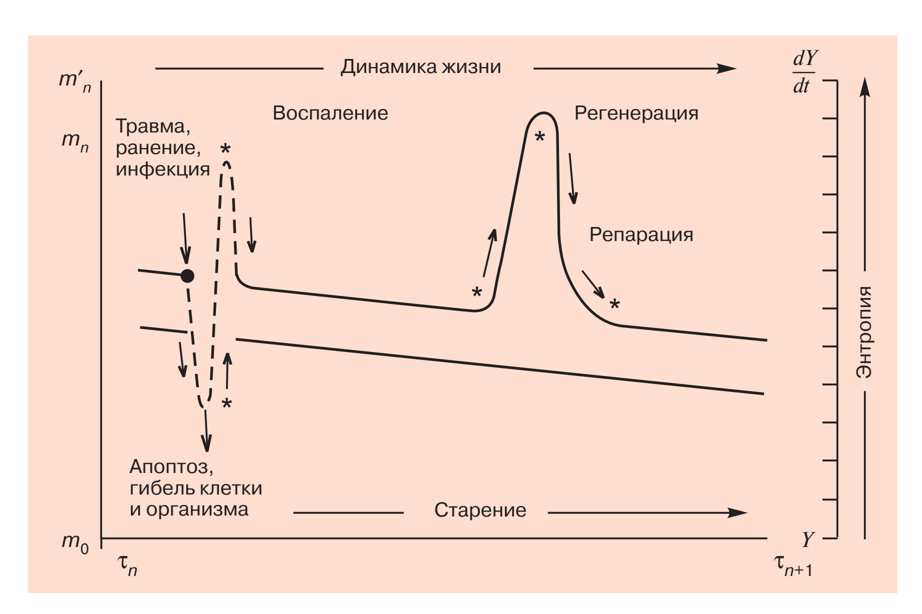
кой *медленных и сверхмедленных процессов* в структурно-функциональных изменениях биосистем, что также способствует возрастанию энтропии.

Существует представление о соотношении энтропии и *диссипации* (рассеивание), предложенное И. Пригожиным [28]. Эта концепция, на наш взгляд, весьма привлекательна для фармакологии, а в особенности для выбора новых путей создания инновационных лекарств. В дальнейшем мы обсудим эти направления более подробно, но начнем с того, что на основании собственных исследований [7, 8] нами предложена модель, описывающая связь между производством энтропии (Ұ), оцениваемой по интенсивности теплопродукции, и динамикой жизненных процессов. В наших исследованиях по моделированию инфекционной лихорадки, вызванной введением бульонной культуры *Bac. mesentericus*, кроликам, а также инъекций пирогенала и α-динитрофенола, гипертермия сопровождалась разнообразными стадийно развивающимися патоморфологическими сдвигами в миокарде, скелетной мускулатуре, печени и почках. При минимальном подъеме температуры гистологические, гистохимические и нейрогистологические изменения в органах были незначительными и наступали только при введении *Bac. mesentericus* и пирогенала. С повышением температуры у животных с пирогеналовой и модельной инфекционной лихорадкой изменения нарастают, и первые проявляются в серии с α-динитрофенолом. Наиболее выражены они при максимальном подъеме температуры.



При инфекционной лихорадке, в отличие от пирогеналовой, возникают более разнообразные и глубокие морфологические сдвиги. Из гистохимических сдвигов наиболее существенными являются нарушения углеводного обмена, о чем свидетельствуют сдвиги в полисахаридном комплексе, выражающиеся в количественных и качественных дифференцированных изменениях углеводсодержащих биополимеров, а также их состояния в тканях. Менее значительные изменения происходят в нуклеиновом и липидном обменах. Обогащение сегментоядерных лейкоцитов гликогеном, а пролиферирующих клеток – РЭС-нейтральными и высокополимерными сульфатированными и несульфатированными кислыми мукополисахаридами, а также РНК является своеобразным выражением защитно-приспособительной реакции организма в ответ на введение пирогенных веществ. На рис. 4.6 представлено развитие процессов воспаления, регенерации и ауторепарации в свете предложенной нами модели, из которой вытекает, что при любом травматическом повреждении или инфекции возможны два исхода. Если воздействие становится несовместимым с жизнью, то естественным развитием является апоптоз и гибель клеток, органов или

организма в целом. Фармакологическая коррекция позволяет предотвратить или ослабить эти процессы. При более благоприятном течении и развитии воспалительных процессов организм переходит в состояние повышения производства энтропии, что также может быть инициировано лекарственными средствами.





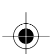


Рис. 4.6. Развитие воспалительных процессов, регенерации и репарации, в том числе под влиянием фармакологических препаратов, сопровождается повышением энтропии (наша гипотеза). * – места протективного и лечебного действия фармакологических средств

В свете нашей концепции регенераторные и ауторепаративные процессы также сопровождаются повышением производства энтропии (Ұ). Однако процессы инфекционного или травматического повреждения практически мгновенно сопровождаются включением механизмов воспаления, что приводит, как мы уже указывали, к нарастанию производства энтропии.

Из рис. 4.7 следует, что процессы возрастания энтропии при воспалении в условиях энтропии как бы разнесены во времени между τ_n и τ_{n+1}. В реальности же процессы воспаления и регенерации включаются практически одномоментно, и возрастание производства энтропии обеспечивает их единство.

Лекарственная коррекция не только допустима, но и необходима на всех этапах. Можно видеть, что в большинстве случаев лекарствен-

ные средства понижают «продукцию» энтропии, хотя, несомненно, существуют большие группы препаратов, повышающие ее. Мы имели возможность убедиться, что фармакологические агенты могут выступать как в виде возмущающих, так и регуляторных факторов. Ранее мы рассматривали более простые блок-схемы управления. Взглянем

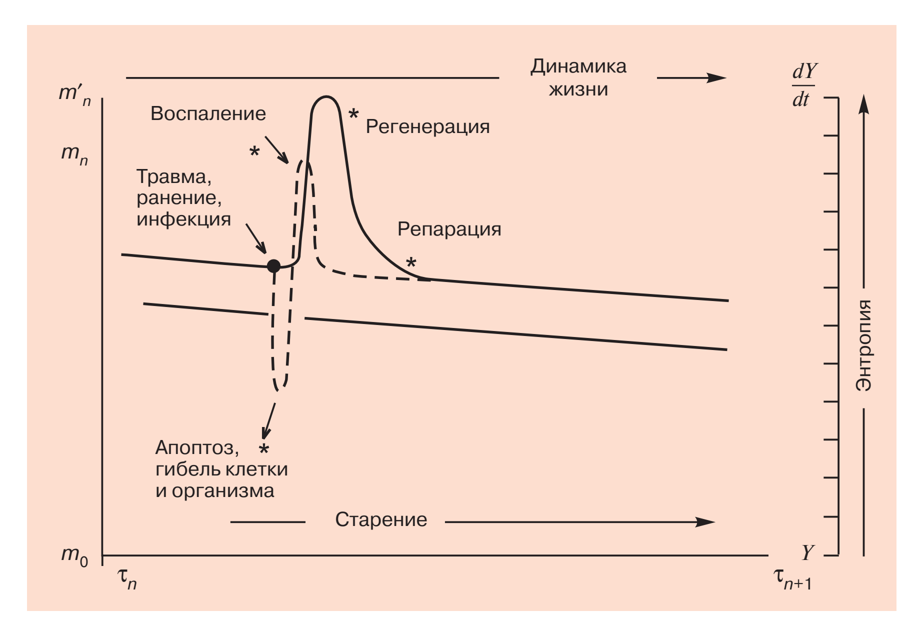
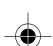


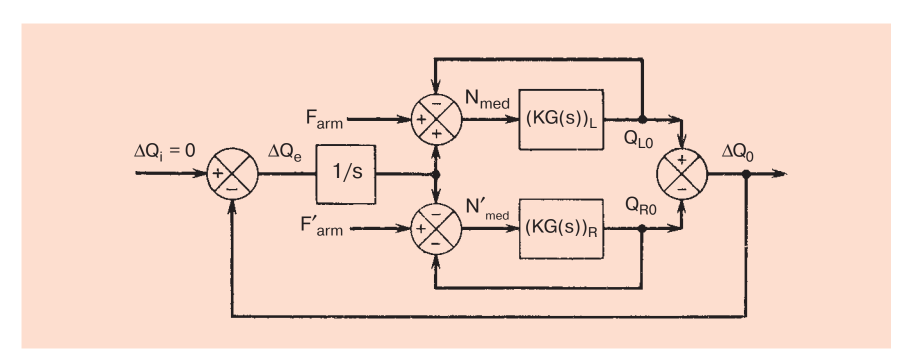
Рис. 4.7. Повышение производства энтропии является единым механизмом, обеспечивающим развитие воспалительных и аутрепаративных процессов (наша гипотеза). * – места протективного и лечебного действия фармакологических средств




на эти процессы с учетом регулирующих влияний нейромедиаторов (N_{med}) и лекарственных средств (F_{arm}). Тогда получим схему (рис. 4.8) с двумя или несколькими управляющими воздействиями.

На данном рисунке F_{arm} и F'_{arm} представляют комбинацию таких изменений фармакологических эффектов, которые зависят и приводят к изменению воздействий N_{med} и N'_{med}. Схема представляет собой комбинацию воздействий, при которых соответствующим образом будут изменяться выходные значения Q_L и Q_R, а следовательно и все динамические элементы регулятора. Хотя регуляторные системы объединены в два блока, таких блоков в организме может быть неограниченное количество. При отсутствии взаимодействия, обусловленного цепью ΔQ, мы имеем две независимые системы регулирования, служащие для поддержания величин Q_L и Q_R соответственно на уровнях Q_{L0} и Q_{R0}.

Наличие цепи ΔQ делает обе системы взаимозависимыми, а воздействие по интегралу исключает погрешность величины ΔQ. Естественно, представленная блок-схема является крайне упрощенной, но удобной для понимания сложности процессов биологического регулирования в больших системах. Эта схема дает представление о сложности формирования выходных параметров и сигналов системы. Грубо говоря, при наличии одновременного взаимодействия нескольких подсистем, на выходе мы имели бы хаотические сигналы типа «белого шума». Тем не менее, живые системы каким то образом справляются с таким хаосом.



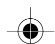



Рис. 4.8. Блок-схема регуляторного действия нейромедиаторов (Nmed) и коррегирующего влияния фармакологических веществ (F_{arm}) в системе с несколькими уровнями управления

Нам показалось интересным проверить, каким же образом осуществляется регулирование через нейромедиаторные системы и при действии на них фармакологических веществ.

Эксперименты строились следующим образом. В мозг животных (кролики, кошки, макаки) хронически имплантировались электроды. После реабилитации животных и пребывания их в свободном поведении через радиотелеметрический канал осуществлялась разномодальная стимуляция различных структур мозга [9, 10].

Изменения частотных параметров раздражающего тока в довольно широком диапазоне (5-250 имп/с) позволили установить, что характер поведенческой реакции зависит как от частоты, так и от мощности подаваемых стимулов. Так, при раздражении прореальной извилины с частотой 5 имп/с можно получить потряхивание головой (2 В), тонические разгибания туловища (3 В), изгибание туловища в контрлатеральную сторону (3,5 В), облизывание (4,5 В). Уже при приложении 20 имп/с исчезают все компоненты, кроме поворота головы (2 В) и облизывания (3 В). Частота раздражения в 100 имп/с и выше

вызывает поворот головы при напряжении в 1 В, а облизывание при 2,5 В. При повышении напряжения до 3 В появляется чихание у кошек (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Влияние эндогенных моноаминов (I-1 мг/кг нивалина, II-3 мг/кг фенамина, III – 50 мг/кг 5-ОТФ) на изменения порогов (в вольтах) компонентов поведенческих реакций кошек, вызванных разночастотной стимуляцией переднегипоталамической области)

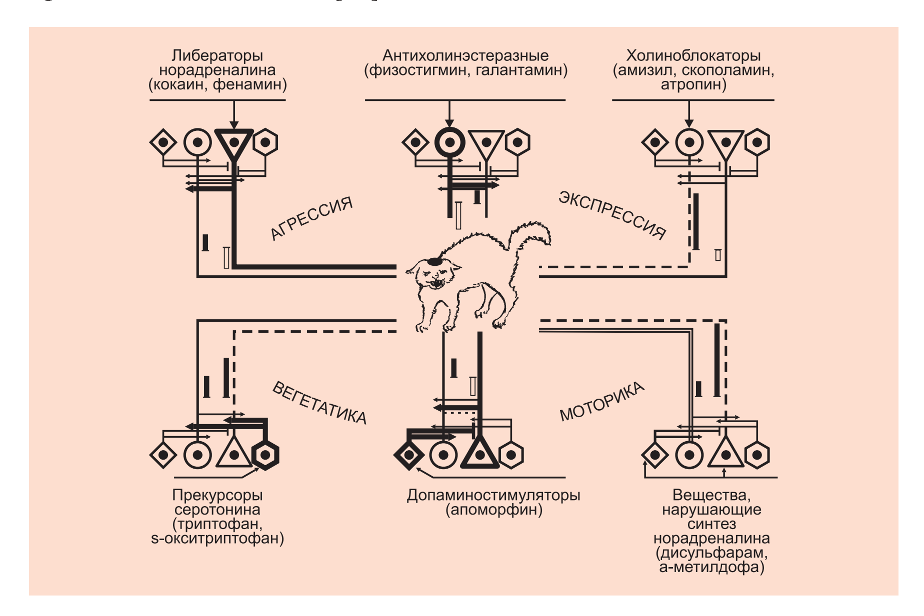
Частота стимуляции	Компоненты поведенческих реакций	Фон	I	II	III
5 имп/с	Гиперкинезы мышц мордочки	12,0	9,5	12,5	37,0
	Поворот туловища в сторону	15,0	10,0	19,0	45,0
20 имп/с	Принюхивание	3,5	4,0	6,0	8,0
	Ориентировочная реакция	4,0	5,0	6,5	9,0
	Настораживание	4,5	6,0	5,0	11,0
	Учащение дыхания	5,5	8,5	5,5	12,5
	Вокализация (рычание, шипение)	6,0	5,5	11,5	12,0
	Агрессия, нападение	6,5	10,0	7,0	13,0
100 имп/с	Ориентировочная реакция	2,0	3,5	4,0	4,5
	Настораживание	2,5	3,5	4,0	3,0
	Вокализация (шипение)	3,0	2,5	5,0	8,0
	Агрессия, нападение	3,0	5,5	3,0	8,0




Интересные изменения прослежены при электростимуляции архипалеокортекса и диэнцефально-стволовых образований. Приложение к переднегипоталамической области серии электрических стимулов частотой 5 имп/с позволяет получить лишь гиперкинезы мышц мордочки животных (кролики и кошки) при сравнительно высоких значениях напряжения (12-18 В). Увеличение частоты стимуляции до 15-30 имп/с вызывает развитие реакции настораживания (4,5 В), учащение дыхания (5 В), рычание (5,5 В), шипение и пиломоторную реакцию, подготовку к нападению (6,5 В). Более длительное раздражение или повышение напряжения вызывает развитие истинной ярости. Частота стимуляции переднего гипоталамуса в 100-250 имп/с вызывает развитие настораживания (2 В), ориентировочной реакции (2,5 В), истинной ярости (3 В).

Эти и другие результаты, полученные нами при изучении различных образований нео-, архипалеокортекса, базальных ганглиев и ствола мозга, дают основание полагать, что развитие поведенческих реакций и возникновение отдельных их компонентов определяются не только

мощностью сигналов, приходящих к тем или иным структурам, но и частотой импульсных посылок. Однако расшифровка и осмысление получаемых результатов возможны лишь в условиях углубленного фармакологического анализа, позволяющего понять нейрохимические механизмы динамичного формирования и изменения целостного и направленного поведения [10].



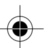



Рис. 4.9. Схематическое представление моноамиоэргических механизмов, участвующих в осуществлении аффективных поведенческих проявлений животных, вызываемых электрической стимуляцией переднего гипоталамуса. Обозначения: ромб – допаминэргические нейроны, окружность – холинэргические нейроны, треугольник – адренэргические нейроны, шестиугольник – серотонинэргические нейроны

Характерно, что накопление норадреналина (рис. 4.9, слева вверху) в мозгу и на периферии организма значительно тормозит эмоционально-выразительные реакции и удлиняет латентный период такого компонента, как шипение, резко облегчая такие компоненты, как вскакивание, побежка и т.д. Роль серотонина в эффектах кокаина, фенамина, трансамина на искусственно вызванную гипоталамическую реакцию ярости была незначительна или отсутствовала вообще, поскольку введение 5-ОТФ и триптофана (слева и внизу) значительно ослабляло эмотивно-выразительные реакции и фактически блокировало моторные компоненты. Во многих опытах мы замечали фазное действие эндогенного серотонина, но в первой фазе он облегчал имен-




но моторные компоненты реакции, что, по-видимому, связано с первоначальным освобождением серотонином из пресинаптических окончаний норадреналина.

Суммируя полученные данные, можно сказать, что регуляция экспрессивного поведения осуществляется и норадреналином и серотонином, причем первый облегчает, а второй сдерживает реализацию его моторных компонентов, хотя на вегетативные компоненты они могут действовать одновременно.

Допамин имеет самостоятельное значение в исполнении реакции ярости и других экспрессивных проявлений, причем его накопление или стимуляция допаминочувствительных нейронов влекут за собой усиление моторных (адренэргических) и ослабление выразительных (холинэргических) проявлений реакции. Подобное явление имеет место при неизменном или повышенном тонусе симпатической системы мозга (рис. 4.9, внизу середина) и исчезает при любом способе блокады симпатической системы или уменьшении синтеза медиатора (внизу справа).

Для получения близкого результата вместо дисульфирама может быть введено 40-60 мг/кг апоморфина через 3-4 суток после ежедневной дачи кошкам 300 мг/кг допегита. Мы считаем указанные эффекты свойственными именно допамину еще и потому, что, как известно, дисульфирам не изменяет содержания серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в мозгу, что исключает влияние серотонинэргических систем. Следовательно, мы можем говорить о полимедиаторном обеспечении экспрессивных реакций организма, равно как и многих других. В анализируемой реакции ее целостность, многокомпонентность поддерживались за счет холинэргических механизмов включения и выполнения выразительных компонентов, адренэргических влияний на моторику, серотонинэргических и адренэргических механизмов регуляции вегетативных компонентов. Допамин и серотонин оказывают сдерживающие влияния на аффективные проявления, тогда как их влияние на моторные проявления различны: допамин их облегчает, а серотонин сдерживает.

В этом изумительно сбалансированном и саморегулирующемся механизме существуют еще и реципрокные взаимоотношения между холино- и адренореактивными системами, основанные на вмешательстве в выделение и действие их друг на друга. Не вызывает удивления тот факт, что выключение любой из этих нейрохимических регуляторных систем тотчас же вызывает выпадение поведенческих или вегетативных комплексов, значительно обедняющих суммарную реакцию. Психотропные средства существенно изменяли нейрохимический пейзаж поведенческих реакций (рис. 4.10).

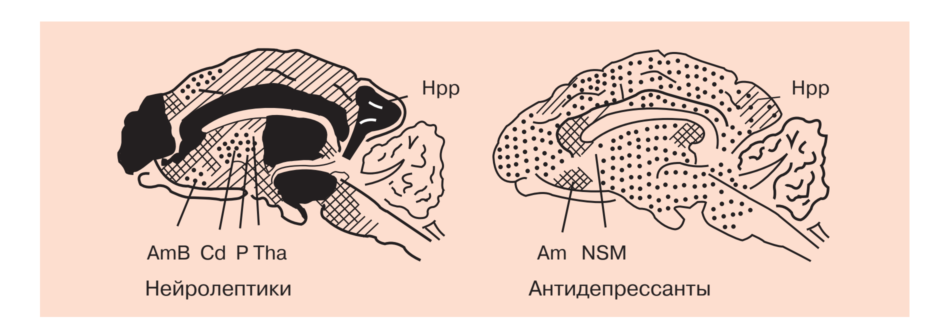
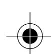


Рис. 4.10. Схема, иллюстрирующая влияние психотропных средств на агрессивные, экспрессивные, вегетомоторные и моторные (побег, атака) компоненты реакций страха и ярости, получаемых экстрастимуляцией мозговых образований. Точки обозначают зоны активации, штриховка – угнетение, наиболее глубоко подавляемые образования головного мозга затемнены

Оценивая влияние нейролептиков фенотиазинового ряда на различные образования мозга кроликов и кошек (рис. 4.10), следует указать в числе наиболее угнетаемых – поясную извилину, пириформную и периамигдалоидную кору, гиппокамп, прореальную извилину, ядра заднего таламуса и гипоталамуса, подушки, латерального гипоталамуса. Ядра прозрачной перегородки, центральных, медиальных и латеральных частей миндалин, дорзального гипоталамуса, головка хвостатого ядра, центральное серое вещество, черная субстанция, красное и ретикулотегментальное ядра тормозятся значительно меньше, а ростральные и базальные ядра миндалин, тело хвостатого ядра, путамен, переднеталамические ядра, как правило, активируются нейролептиками, особенно пиперазинового ряда (этаперазин, трифтазин). Введение нейролептиков приводит к подавлению двигательных и некоторых вегетомоторных компонентов сложных поведенческих реакций, в том числе страха, агрессивного и оборонительного поведения. Экспрессивные компоненты этих реакций затрагиваются значительно слабее [10].




Нами показано, что трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, фторацизин и хлорацизин), активируя большинство образований новой и старой коры и ядер подкорково-стволовых образований, тормозят переднюю сигмовидную (моторные зоны) и ростральный отдел поясной извилины, ядра миндалевидного комплекса, подушки и медиальных частей прозрачной перегородки. Хлорацизин и фторацизин, как правило, значительно превосходят другие антидепрессанты по интенсивности угнетающего действия, амитриптилин и имипрамин – по силе активирующего. Увеличение эффек-

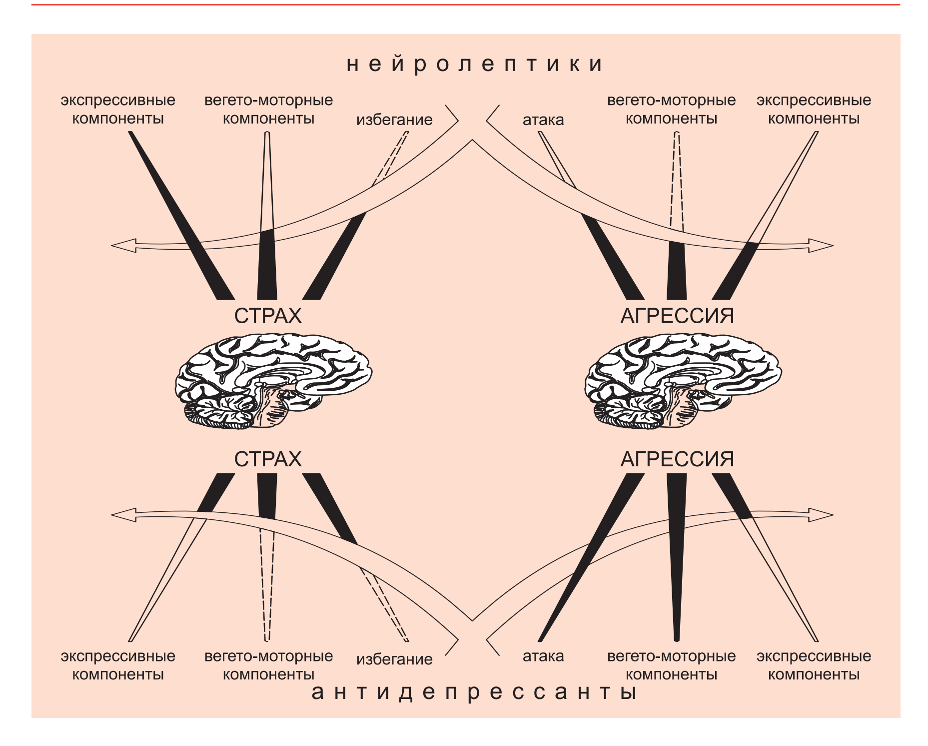
тивной дозы антидепрессантов с 0,5 до 10 мг/кг вызывает обычно ослабление активирующих компонентов действия на большинство мозговых образований и возрастание тормозных. Однако в брутальных дозах (15-3 мг/кг) имипрамин, амитриптилин, а особенно фторацизин и хлорацизин вызывают изменения психодислептического характера, сопровождающиеся резкими изменениями возбудимости неокортикальных, лимбико-диэнцефальных и стриопаллидарных образований. Характерно, что в отличие от нейролептиков, антидепрессанты угнетают интегративные механизмы формирования реакции страха в мезенцефалоне, гипоталамусе, таламусе, септо-гиппокампальном комплексе ядер, но особенно сильно – в гиппокампе, поясной извилине, периамигдалоидной и пириформной коре, лобных и теменных областях неопаллидума.

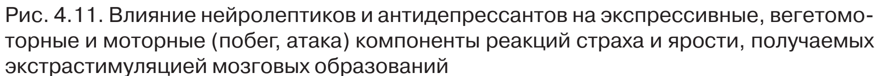
Трудно сказать, какая моноаминэргическая система является ведущей в действии нейролептиков или антидепрессантов, а тем более в эффектах каждой из химических групп веществ, и существует ли единый механизм для тимолептического или депрессирующего действия. Нам кажется, что все последние исследования в области моноаминэргических механизмов действия психотропных средств дают надежду на вскрытие этих механизмов.

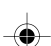



Фармакологический анализ нейрорегуляторных процессов позволяет выявить, в какой степени можно изменить состояние равновесия биосистем, которые, тем не менее, отдаляясь от этого состояния, отнюдь не впадают в состояния хаоса (рис. 4.11). Наличие самоорганизации в явно нелинейных системах мозга и иных биосистемах позволяет динамично реагировать на любые возмущающие воздействия, благопристойно выходить из нестационарных состояний и возвращаться к равновесным процессам.

Классическая термодинамика ориентирует на рассмотрение понятий систем в состоянии равновесия, и здесь нет грани между процессами в кристалле и живой клетке. Нобелевский лауреат Илья Пригожин, русский по происхождению, профессор Брюссельского университета, совершил в середине XX века прорыв в науке, показав связи между отдаленностью от равновесия и нелинейностью процессов. Его теория самоорганизации и новая нелинейная термодинамика буквально перевернули наши представления о термодинамике открытых систем [23]. Он ввел понятие диссипативных структур и открыл парадоксальную законосвязь между диссипацией, с одной стороны, и структурой и порядком – с другой: в открытой системе рассеяние энергии становится источником порядка [22].




Рис. 4.11. Влияние нейролептиков и антидепрессантов на экспрессивные, вегетомоторные и моторные (побег, атака) компоненты реакций страха и ярости, получаемых экстрастимуляцией мозговых образований




NB! Если диссипативные структуры (читай – биосистемы) получают поток материи и энергии извне, то, в силу возрастания положительной обратной связи, они проходят через новые состояния неустойчивости и трансформируются в новые структуры повышенной сложности.

Если принять концепцию И.Пригожина [22], то именно энтропия и диссипация являются движущей силой прогресса всего живого на Земле. А положительная обратная связь, вгоняющая в «разнос» любую систему [14] от микрочипа до самолета, ракеты или атомного реактора и считавшаяся разрушительной в кибернетике и механике, оказывается источником нового порядка и сложности диссипативных живых систем. Работы Пуанкаре, Пригожина, Мандельборо [21, 22] устанавливают связь между «резиновой», фрактальной геометрией и теорией хаоса и позволяют чисто абстрактные математические идеи превратить в инструмент анализа сложности живых систем. Хотя классические представления об энтропии и пригожинские о диссипации кажут-

ся непримиримыми, следует признать, что в открытых системах рассеяние энергии становится источником порядка и определяет развитие биологических систем [8, 18, 22].

При всей спорности вопроса о прямых корреляциях между возмущающими факторами, изменением регуляторно-равновесных процессов и корректирующим влиянием на них фармакологических агентов причинно-следственная связь несомненна. С точки зрения биомоделирования эти процессы вполне корректно описываются в терминах и понятиях энтропии и диссипации. Для нас важно было бы знать, как изменяется производство энтропии при использовании в этих случаях лекарственных средств. Тогда мы могли бы получить принципиально новый путь фармакомоделирования при создании и направленном синтезе лекарств.

В конечном случае нас это интересует не только в фундаментальном, но и прикладном, клиническом аспекте. Намного важнее знать: выздоровеет ли пациент, и если да, то когда и с какими последствиями. Это, естественно, возвращает нас к вопросу понимания соотношения воздействия агрессивных факторов с активируемыми ими процессами, а главное, с включением, мобилизацией и коррекцией нарушенных функций с помощью лекарственных средств.




Литература

1. *Бауэр Э.С.* Теоретическая биология. – М-Л.: ВИЭМ, 1935.
2. *Босс В.* Интуиция и математика. – *М., Айрис-пресс. 186 с. 2003.*
3. *Бурбаки Н.* Очерки по истории математики. – *М.: ИЛ, 1963.*
4. *Вернадский В.И.* Биосфера. – *М., 1967.*
5. *Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В.* Этапы и перспективы развития фармакологии. – *Краснодар. 153 с. 2003.*
6. *Геномика в медицине. – М.: ИКЦ «Академкнига». 392 с. 2005.*
7. *Каркищенко Н.Н.* Концептуальное пространство и топологические структуры биомедицины // *Биомедицина, № 1, с. 5-17, 2005.*
8. *Каркищенко Н.Н.* Инновационные лекарства и нелетальные технологии XXI века // *Биомедицина, № 3, с. 5-22, 2006.*
9. *Каркищенко Н.Н.* Лекарственная профилактика. – *М.: Воентехлит. 751 с. 2001.*
10. *Каркищенко Н.Н.* Фармакология системной деятельности мозга. – *Ростовское книжное изд-во. 152 с. 1975.*
11. *Колмогоров А.Н.* Основные понятия теории вероятностей. – *М.-Л., ОНТИ, 1936.*
12. *Кравков Н.П.* Основы фармакологии. *13-е изд. Т. 1, 1930.*

13. *Лепахин В.К., Астахова А.В.* Безопасность фармакотерапии – одна из важнейших проблем здравоохранения // *Клин. исслед. лек. средств в России, 2, с. 326, 2001.*
14. *Ляпунов А.М.* Общая задача об устойчивости движения. – *М., Гостехиздат, 1950.*
15. *Павлов И.П.* Полное собр. трудов. Т. 3. – *М., Изд-во АН СССР, 1949.*
16. *Пальцев М.А.* Из истории молекулярной медицины // *Вестник НИИ молекулярной медицины. Вып.5, стр. 5-13, 2005.*
17. *Шеннон К.Э.* Работы по теории информации и кибернетике. – *М., 1963.*
18. *Bertalanffy L. von.* General System Theory. – *New York: Braziller, 1968.*
19. *Van de Bovenkamp M.M., Groothuis G., Draaisma A. et al.* A new human *in vitro* model to study early fibrogenesis // *Hepatology, 40, pp. 538A-538A, 2004.*
20. *Lucas H.L., Box G.E.P.* Design of experiments in nonlinear situations // *Biometriks, vol. 46, pp. 77-90, 1999.*
21. *Mandelbrot B.* The fractial geometry of nature. *2nd ed. – New York: Freeman, 1983.*
22. *Prigorine I.* Dissipative structures in chemical systems // In Claessons (ed.), Fast reaction and primary processes in chemical kinetics. – *New York, 1984.*
23. *Prigorine I., Glansdorff P.* Thermodynamic theory of structure, stability and fluctuations. – *New York, 1971.*
24. *Rachevsky N.* Mathematical biophysics. *3rd ed., 1960.*
25. *Rescigno A.* Fundamental concepts in pharmacokinetics // *Phamacol. Rec., vol. 27, 4, pp. 235-162, 2007.*
26. *Saccomani M.P. Cobelli C.* Qualitative experiment design in physiological system identification // *IEEE Control. System, 12, pp. 18-23, 2004.*
27. Statistical approaches to establishing bioequivalence: Guidance for industry. Draft Report WHO, *2001.*
28. *Tse-Ying Liu, San-Yuan Chen, Dean-Mo Liu, Sz-Chian Liou.* On the study of BSA-loaded calcium-deficient hydroxyapatite nano-carriers for controlled drug delivery // *J. of Controlled Releas., vol. 107, 1, 20 September 2005, pp. 112-121, 2005.*
29. *Yokoyama M., Okano T.* Targeting of anti-cancer drugs with nano-sized carrier system // *Nippon Rinsho. Dec; 56(12):3227-34. 1998.*

